

【 145 】

氏名	平 山 徹
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 授 与 番 号	博 乙 第 2299 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 3 年 6 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	博士の学位論文提出者（学位規則第 5 条第 2 項該当）
学 位 論 文 題 目	ハロセンの肝障害発生機序に関する実験的研究 第 1 編 ハロセンの代謝および肝障害 第 2 編 肝ミクロゾーム酵素の変動
論 文 審 査 委 員	教授 辻 孝夫      教授 佐伯清美      教授 折田薫三

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ラットを用いて、フェノバルビタール(PB)投与後に絶食を行い、10%または100%酸素投与、もしくは10%または100%酸素下ハロセン投与を行い、肝細胞逸脱酵素(GPT, OCT), 肝組織像, 肝組織内酸素分圧, 血漿中ハロセン代謝物( $\text{Br}^-$ ,  $\text{F}^-$ , 総弗素), 肝細胞質内グルタチオン, 肝ミクロゾーム酵素のチトクロームP-450 (P-450)含量, チトクローム $\text{b}_5$  ( $\text{b}_5$ ) 含量, アミノピリン脱メチル化(AD)活性, アニリン水酸化(AH)活性, およびNADPH-チトクロームP-450還元酵素( $\text{fp}_2$ )活性の変化について調べ、ハロセン投与後の肝障害発生機序について検討した。

10%酸素下ハロセン投与において、GPTおよびOCTの増加、遊離 $\text{F}^-$ の増加、還元型グルタチオン(GSH)の減少、および肝の壊死像が認められたが、10%酸素投与および100%酸素下ハロセン投与では、これらの変化を認めなかった。肝ミクロゾームでは、 $\text{b}_5$ 含量および $\text{fp}_2$ 活性は、PB投与によって増加し、10%および100%酸素下ハロセン投与では変化しなかった。P-450含量およびAD活性は、PB投与によって増加し、10%酸素下ハロセン投与によって著明に減少したが、AH活性は、PB投与によって減少し、10%および100%酸素下ハロセン投与では変化しなかった。

以上の結果より、ラットにおけるハロセン投与後の肝障害発生には、ハロセンの還元的代謝の増加とP-450の減少が密接に関与していると考えられた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、ハロセンの肝障害発生機序に関するラットを用いた実験的研究であり、フェノバルビタール投与後に絶食を行い10%酸素下ハロセン投与によって肝障害を作成してい

る。その結果、対照群との間に血漿中ハロセン代謝物や肝ミクロゾーム酵素のチトクロームP-450 ( P-450 ) 含量などに有意な差を認めており。肝障害発生には、ハロセンの還元的代謝の増加とP-450 の減少が密接に関与するという興味ある成績を得ている。

よって、本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。